Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. H. Roemer

Nachuntersuchungen von frühgeborenen Kindern mit Ikterus neonatorum prolongatus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Wilhelm Grunert
aus Kratzau/Reichenberg

8360

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0094

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. H. Roemer

Nachuntersuchungen von frühgeborenen Kindern mit Ikterus neonatorum prolongatus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Wilhelm Grunert
aus Kratzau/Reichenberg

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Professor Dr. W. Schulte

1. Berichterstatter: Dozent Dr. G. Jung

2. Berichterstatter: Professor Dr. V. Probst

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	S. 1
2.	Zur Pathogenese des Ikterus neonatorum	S. 3
3.	Spätschäden nach schwerem Neugeborenenikterus	S. 8
4.	Methodik	S. 1o
5.	Krankengut	S. 14
6.	Ergebnisse und Besprechung	S. 32
7.	Diskussion	S. 37
8.	Zusammenfassung	S. 41
9.	Literaturverzeichnis	S. 43
1o.	Lebenslauf	S. 47

EINLEITUNG:

Die Frage, ob und bei welcher Indikation Blutaustauschtransfusionen bei Hyperbilirubinaemie der Frühgeborenen vorzunehmen sind, wurde in den letzten Jahren vielfach erörtert. Ziel der Austauschtransfusion ist die Senkung des Serumbilirubinspiegels um einem Kernikterus vorzubeugen.

F.LINNEWEH und H.BICKEL haben schon 1957 auf die Möglichkeit, rein klinische Indikationen zur Entscheidung über eine Blutaustauschprophylaxe heranzuziehen, hingewiesen. Als Frühsymptome einer beginnenden Enzephalopathie müssen nach diesen Autoren "Trinkunlust, vermehrte Gewichtsabnahme, vermehrte Temperaturschwankungen, beginnende motorische Unruhe, vereinzeltes Gähnen und Mattigkeit" , gelten.

Heute wird allgemein der Serumbilirubinspiegel zur Blutaustauschprophylaxe herangezogen. Dabei wurden von verschiedenen Autoren unterschiedliche Grenzwerte angegeben, bei denen die Austauschtransfusion gefordert wird. (FANCONI über 15mg% in den ersten 5 Tagen, spätestens bei 2o mg%, FISCHER bei 18mg%, CROSSE und BETKE bei 2omg%, VEST bei 2o-25mg%, DUNDON bei 2o-3omg%, A.SINIOS bei 25mg%.)

HARRIS und Mitarbeiter beschrieben dagegen schon Todesfälle an Kernikterus bei einem Bilirubinblutspiegel von 15 mg%, während NEWNS von 4 Fällen berichtet, die vor der Austauschtransfusion Bilirubinwerte über 30 mg% hatten und bei einer Nachuntersuchung nach 1-2 Jahren eine völlig normale Entwicklung zeigten.

Das Problem der Prophylaxe des Kernikterus veranlaßte uns, im Folgenden über die weitere Entwicklung von Frühgeborenen zu berichten, bei denen an Hand klinischer Erscheinungen post partum ein Ikterus prolongatus bestand. Da aus methodischen Schwierigkeiten in dieser Zeit an der Universitätsfrauenklinik Tübingen Bilirubinspiegel nicht bestimmt werden konnten, war es uns nur möglich zur Auswahl der Fälle das Symptom Ikterus heranzuziehen. Heute wird an der Universitätsfrauenklinik Tübingen die Indikation zur Austauschtransfusion auch nach der Höhe des Bilirubinspiegels im Blut gestellt.

ZUR PATHOGENESE DES IKTERUS NEONATORUM

Nicht nur bei Frühgeborenen, sondern auch bei reifen Neugeborenen kommt es mitunter zum Ikterus neonatorum, dessen Entstehung auf haematogenem und hepatogenem Wege erklärt wurde.

Als Grundlage für die haematogene Theorie galten die Untersuchungsergebnisse von HASSELHORST und STROMBERGER. Sie fanden, daß Nabelschnurblut nur mit 5o% O_2 gesättigt ist. Man nahm an, daß der Foet diesen O_2-Mangel durch Polyglobulie kompensiert, ähnlich der bei Aufenthalt in großen Höhen gefundenen Polyglobulie der Bergsteiger. Nach der Geburt sollte es nach ANSELMINO und HOFFMANN zu einem Erythrozytensturz kommen und dadurch die Bilirubinaemie bedingt sein. Somit wäre der Ikterus neonatorum als haemolytischer Ikterus post partum anzusehen. Heute wird jedoch allgemein die Theorie der haematogenen Entstehung des Ikterus neonatorum abgelehnt.

Nach K.BETKE besteht bei den Foeten keine Polyglobulie. Dazu kommt es erst post partum als Folge der sogenannten plazentaren Bluttransfusion. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß im Anschluß an die Geburt ein so starker Erythrozytenzerfall, wie er von ANSELMINO und HOFFMANN angenommen wurde, nicht stattfindet.

Eine Normalisierung der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte tritt nicht plötzlich, sondern über einen Zeitraum von 8-12 Wochen ein. Die Abnahme der Erythrozytenkonzentration ist besonders in den ersten Lebenswochen, also zu einer Zeit in der der Ikterus in Erscheinung tritt, nur sehr gering. (K.BETKE und W.KÜNZER).

Nach DIECKHOFF und SCHMIDT ist die Bilirubinausscheidung in den ersten Tagen nach der Geburt gestört. Das aus dem Blutzerfall stammende sogenannte direkte Bilirubin ist lipoidlöslich und damit nicht ausscheidungsfähig. Es gelangt auf dem Blutwege zur Leber, wo es mit Hilfe der Glucuronyltransferase an Glucuronsäure gekoppelt wird. Das durch diesen Vorgang entstehende Bilirubinglucuronid ist wasserlöslich und somit ausscheidungsfähig. Bei Neugeborenen und insbesondere bei unreifen Frühgeborenen wird je nach Reifezustand der Leber das Ferment Glucuronyltransferase in ungenügender Menge gebildet oder fehlt ganz. Die Folge davon ist unzureichende Ausscheidung von Bilirubin und Anstieg des Bilirubinblutspiegels.

Untersuchungen von G.ESSIGKE haben gezeigt, daß die Leber der Neugeborenen etwa bis zur 1. und 2. Lebenswoche in ihrer Ausscheidungsfunktion eingeschränkt ist. Nach G.MARTIUS ist diese Leistungsschwäche der Leber aus der Veränderung der Durchblutung nach der Geburt zu erklären, d.h., infolge der Umschaltung von arterieller auf venöse Durch-

blutung kommt es zur vorübergehenden Leistungsminderung der Leberzellen. Somit wäre der physiologische Ikterus als Adaptationssymptom anzusehen.

Wie bereits dargelegt, kann es dann bei unterschiedlichen Bilirubinwerten zur cerebralen Schädigung, dem Kernikterus, kommen. Der physiologische Ikterus neonatorum beginnt langsam am 2.Tage post partum, erreicht am 4.Tag in der Regel seinen Höhepunkt und sinkt dann wieder ab. Beim Frühgeborenenikterus kommt es zu einem steileren Anstieg des Bilirubinspiegels in den ersten Lebenstagen, wobei auch wesentlich höhere Bilirubinwerte auftreten, als bei dem physiologischerweise vorkommenden Ikterus neonatorum.

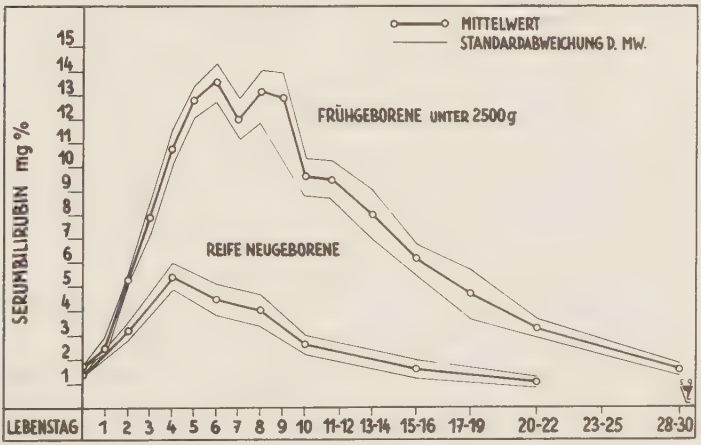


Abb. 1: Verlauf des Serumbilirubins bei reifen (untere Kurve) und unreifen (obere Kurve) Neugeborenen (nach VEST.)

Nach FANCONI handelt es sich bei dem Frühgeborenenikterus, solange er als physiologisch zu betrachten ist (Stuhl normal gefärbt, Urin nicht dunkel) um eine vorübergehende Adaptationsstörung der Leber, die für die weitere Entwicklung des Kindes nicht schädlich ist. Diese Form des Ikterus wird als Ikterus neonatorum prolongatus bezeichnet. Dagegen lassen sich folgende Formen des pathologischen Ikterus neonatorum unterscheiden.

1. Ikterus gravis bei Blutfaktoreninkompatibilität, d.h. bei Morbus haemolyticus neonatorum.

2. Ikterus gravis ohne jegliche Inkompatibilität und ohne verstärkte Haemolyse, besonders bei Frühgeborenen infolge hochgradiger Unreife der Leberfunktion (unzureichende Glucuronyltransferasebildung).

3. Ikterus infolge eines abnormen Haemoglobinstoffwechsels bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeborenen im Sinne eines transistorischen Mangels an Glucose-6-phosphatdehydrogenase; auch durch toxische Schädigung, z.B. durch Verabreichung von Synkavit, Naphthalin oder chininhaltiger Malariamedikamente.

4. Ikterus tardus bei septischer, luischer oder transplazentar übertragener epidemischer Hepatitis.

5. Ikterus tardus bei schwerer Form von Galaktosämie.

6. Ikterus bei kongenitaler Gallengangsathresie.

7. Ikterus bei ausgedehnten Kephalhaematomen, subduralen Hämatomen, und einige seltene andere Arten.

SPÄTSCHÄDEN NACH SCHWEREM NEUGEBORENENIKTERUS.

Infolge der Häufung von freiem Bilirubin im Organismus des Neugeborenen besteht die Gefahr einer lebensbedrohlichen irreversiblen Schädigung von Ganglienzellen (L.BALLOWITZ und B.STÜCK). Das Bilirubin greift in die Oxydationsprozesse des Zellstoffwechsel ein und wirkt als Zellgift. Besonders regelmäßig und intensiv werden die Basalganglien, die subthalamischen Kerne und die Olive erfaßt. Wie schon angeführt, wurden verschieden hohe Bilirubinwerte gefunden, bei denen es zur Schädigung der Zellen im Sinne eines Kernikterus kommt. Eine geradlinige Parallele zwischen der Höhe des Bilirubinspiegels und der Häufigkeit einer Schädigung des ZNS ließ sich nicht feststellen. Es ist noch nicht ganz geklärt, ob allgemein eine Bilirubinintoxikation einen Zellschaden herbeiführen kann oder ob bei bereits anderweitig vorgeschädigten Ganglienzellen das Bilirubin bevorzugt wirksam wird.

Nach L.BALLOWITZ und B.STÜCK finden sich bleibende Schäden durch Neugeborenenhyperbilirubinaemie vor allem am ZNS. Klinisch beobachtet man bei Kindern mit Kernikterus extrapyramidale Motilitätsstörungen im Sinne der bilateralen Athetose. Aber auch an anderen Organen kommt es zur Störung der Funktion infolge der Hyperbilirubinaemie. So finden sich degenerative Veränderungen an der

Leber bis zur Cirrhose, bilaterale Innenohrschwerhörigkeit unterschiedlichen Grades, gelbe Verfärbung und Schmelzhypoplasie der Zähne des Milchgebisses sowie das "Phänomen der untergehenden Sonne."

METHODIK:

Die Grundlage für diese Arbeit bildete die Auswertung der Krankenblätter aller in der Zeit vom 1.1.1950 bis 31.12.1957 in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen anfallenden Frühgeburten. Jüngere Jahrgänge wurden nicht mit einbezogen, weil die zu untersuchenden Kinder möglichst das Schulalter erreicht haben sollten. Verwendet wurden nur die Fälle, bei denen post partum an Hand klinischer Erscheinungen (Hautkolorit) ein Ikterus von 4 Tagen und mehr bestanden hatte.

Um über die weitere Entwicklung der Frühgeborenen einen genauen Überblick zu bekommen, wäre die Untersuchung jedes Kindes nötig gewesen. Wir waren jedoch bestrebt, über eine möglichst große Anzahl von Fällen zu berichten. Wegen der Vielzahl der Fälle einerseits, dem breiten Einzugsgebiet andererseits, mußte auf eine direkte Untersuchung der Kinder verzichtet werden. So versuchten wir, durch Verschicken eines Fragebogens an die Eltern verwertbare Unterlagen zu bekommen. Es erschien uns wesentlich, den Fragebogen so allgemeinverständlich wie möglich zu halten, um zumindest über augenfällige Entwicklungsstörungen bzw. Spätfolgen eines Frühgeborenenikterus einen annähernd objektiven Befund zu erhalten.

Die Fragen 1-8 (für die inzwischen schulpflichtigen Kinder zusätzlich Fragen 9-11) sollten einen groben Aufschluß über die geistige und körperliche Entwicklung der Kinder geben. Mit den Fragen 12-15 versuchten wir evtl. aufgetretene Störungen im Bereich des ZNS zu erfassen. Über besondere Anfälligkeit und schwere durchgemachte Erkrankungen baten wir die Eltern in Beantwortung der Fragen 16-19 zu berichten. (Fragebogen siehe Abb.2 - Seite 12).

Die uns zur Verfügung stehenden Fälle teilten wir nach folgenden Gesichtspunkten ein:

1.) nach Geschlechtern, wobei die Zwillingsgeburten getrennt aufgeführt wurden; (siehe Tabelle II)

2.) nach Geburtsgewicht, wobei 3 Gewichtsklassen
   a) unter 1500 Gramm
   b) von 1500 - 2000 Gramm
   c) über 2000 Gramm
   gegenübergestellt wurden;

3.) nach normal entwickelten Kindern, sowie Kindern mit Entwicklungsstörungen und Todesfälle, wobei die Ikterusdauer vergleichend herangezogen wurde.

Abb.2:

J.Nr.: Univ.Frauenklinik
Jahr Tübingen

Fragebogen
==========

1.) Wie groß ist Ihr Kind jetzt?
2.) Wie schwer ist es jetzt?
3.) Wieviel Zähne hat es?
4.) In welchem Alter begann es zu kriechen?
5.) Wann konnte es allein sitzen?
6.) Mit wieviel Monaten hat es laufen gelernt?
7.) Wann hat es angefangen zu sprechen?
8.) Ab wann brauchten sie es nicht mehr trockenlegen?
9.) Mit wieviel Jahren ist es in die Schule gekommen?
10.) Ist es bislang immer versetzt worden? ja / nein
11.) Wie ist die Durchschnittsnote der Zeugnisse?
12.) Fällt Ihnen bei Ihrem Kind etwas Besonderes auf?
    a) bei der Bewegung der Arme
    b) bei der Bewegung der Beine
13.) Hat das Kind einen Augenfehler? ja / nein
    Schielt es?
14.) Kann Ihr Kind gut hören? ja / nein
15.) Schläft Ihr Kind a) viel
    b) wenig
    c) unruhig
    d) träumt es beim Schlafen.
16.) Ist Ihr Kind schon einmal krank gewesen? ja / nein
17.) Wenn ja, wurde ein Arzt hinzugezogen? ja / nein
18.) Welche Erkrankung wurde von dem Arzt festgestellt?
19.) Wo wurde das Kind behandelt?
    a) zu Hause
    b) im Krankenhaus.

Um unsere Ergebnisse statistisch zu sichern und Vergleichswerte zu erhalten gingen wir nach folgender Methode vor:

Die Streuung der Einzelangaben berechneten wir nach der Formel:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\leqslant (a^2)}{N} - M^2}$$

a = Zahl der Einzelangaben
N = Zahl der Fälle
M = Mittelwerte, zu berechnen aus der Summe der Einzelwerte dividiert durch die Zahl der Fälle:

$$M = \frac{\leqslant a}{N}$$

Die Streuung der Mittelwerte, den sogenannten Standardfaktor, erhält man dann folgendermaßen:

$$\sigma M = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

Um zu eruieren, ob eine statistisch signifikante Differenz besteht, berechneten wir t nach der Formel:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{(\sigma M_1)^2 + (\sigma M_2)^2}}$$

Dabei müßte, wenn die Differenz statistisch signifikant ist, t = 3 sein.
Wir bestimmten t jeweils zwischen den Werten für die mittlere Ikterusdauer in den einzelnen Gewichtsklassen.

KRANKENGUT:

In der Universitäts-Frauenklinik Tübingen wurden in der Zeit vom 1.1.1950 bis zum 31.12.1957 insgesamt 732 Kinder geboren, deren Geburtsgewicht 2500 Gramm und weniger betrug. Von diesen Frühgeburten konnte bei 408 Fällen ein Ikterus von mehr als 4 Tagen Dauer nachgewiesen werden. 16 Frühgeborene verstarben noch in der Klinik. In 12 Fällen waren die Anschriften der Eltern nicht mehr zu ermitteln. So verblieben 380 Fälle, in denen wir die Eltern anschrieben. 45 Briefe kamen als unzustellbar zurück, in 45 Fällen schrieben wir die Eltern erneut an. Zur Auswertung standen uns 186 beantwortete Fragebogen zur Verfügung, in denen über 237 Kinder berichtet wurde.
Eine Übersicht mit prozentualen Angaben gibt Tabelle I.

Tabelle I:

Übersicht über sämtliche im Untersuchungszeitraum vom 1.1.195o - 31.12.1957 in der Universitätsfrauenklinik Tübingen geborenen Frühgeburten und Anteil der von uns untersuchten Fälle:

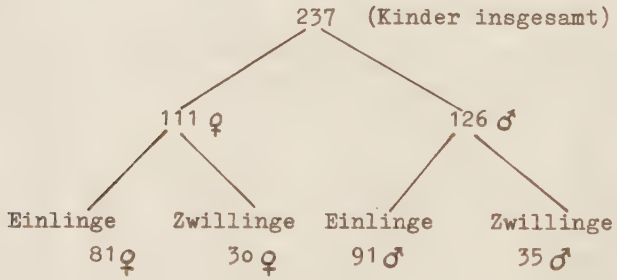
Frühgeburten vom 1.1.195o - 31.12.1957	732	= 1oo %
Frühgeburten mit einem Ikterus von mehr als 4 Tg.	4o8	= 54.9 %
Zu untersuchende Fälle	4o8	= 1oo %
in der Klinik verstorben	16	= 3.92 %
in 12 Fällen die Anschrift d.Eltern nicht zu ermitteln	12	= 2.95 %
Zahl der angeschriebenen Eltern	38o	= 93.13 %
unzustellbare Briefe	45	= 9 %
wiederholt angeschrieben wurden	45	= 9 %
beantwortete Fragebogen	186	= 48.1 %
Anzahl der Kinder über die berichtet wurde	237	= 62.36 %

Die Prozentzahlen, die Zahl der beantworteten Fragebogen, sowie die Anzahl der Kinder über die berichtet wurde betreffend, beziehen sich auf die Zahl der angeschriebenen Eltern 38o = 1oo%

Nach Geschlechtern aufgeteilt kamen von diesen 237 Kindern 111 Mädchen und 126 Knaben zur Untersuchung. Bei weiterer Untergliederung innerhalb der Geschlechter fanden sich bei den 111 Mädchen 81 Einlings- und 3o Zwillingskinder. Ein ähnliches Verhältnis bestand bei den 126 Knaben, wo in 91 Fällen Einlinge und in 35 Fällen Zwillinge beobachtet wurden. Eine Übersicht gibt die Tabelle II.

Tabelle II:

Aufgliederung der Frühgeburten nach Geschlechtern, Einlings- und Mehrlingskindern:



Die in Tabelle II aufgezeigten Fälle stellten wir nochmals in einer entsprechenden Übersicht dar.

Wir unterteilten in:
a) Fälle mit normaler Entwicklung,
b) Fälle mit Entwicklungsstörungen und
c) Todesfälle.

Tabelle III:

Aufgliederung unseres Untersuchungsgutes in normale Fälle, Fälle mit Entwicklungsstörungen und Todesfälle, unterteilt nach Geschlechtern, Einlings- und Mehrlingsgeburten. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl 237 = 1oo %.

	Gesamtzahl	Einlinge		Mehrlinge	
		♀	♂	♀	♂
normale Entwicklung	128 54.1 %	51 21.5%	45 18.9%	17 7.3%	15 6.4%
Entwicklungs-störungen	67 28.2%	19 8.2%	34 14.34%	7 2.8%	7 2.8%
Todesfälle	42 17.7%	11 4.8%	12 5.1%	6 2.5%	13 5.3%
Summe	237 1oo%	81 34.5%	91 38.4%	3o 12.6%	35 14.5%

In Tabelle IV stellten wir unsere gesamten Fälle, jeweils nach Gewichtsgruppen und Ikterusdauer geordnet dar. Um eine Übersicht zu ermöglichen, bildeten wir 3 Gewichtsgruppen; unter 1500 Gramm, 1500 - 2000 Gramm und über 2000 Gramm. Der zweite Gesichtspunkt unserer Einteilung betraf die Ikterusdauer, wobei in 4 Gruppen unterteilt wurde. 1.Ikterusdauer 4-10 Tage, 2.Ikterusdauer 11-15 Tage, 3.Ikterusdauer 16-20 Tage und 4.Ikterusdauer über 20Tage. Das somit erhaltene Schema gestattete eine nochmalige Unterteilung in Fälle mit normaler Entwicklung, Fälle mit Entwicklungsstörungen und Todesfälle.

Tabelle IV:

Einteilung des Untersuchungsgutes nach Gewichtsgruppen und Ikterusdauer, wobei in normale, pathologische und Todesfälle untergliedert wurde.

		Mädchen (insgesamt 111)					Knaben (insgesamt 126)				
Ikterusdauer in Tagen		4-1o	11-15	16-2o	über 2o	insge-samt	4-1o	11-15	16-2o	über 2o	insge-samt
Geburtsgew. b.15oo Gramm	normale Entwicklung	1	1			2	1	1			2
	Entwicklungs-störungen	2				2	3	3			6
	Todesfälle	2		1		3	5	1			6
Geburtsgew. 15oo-2ooo Gramm	normale Entwicklung	8	3	1	3	15	9	5	1		15
	Entwicklungs-störungen	9	4			13	8	5	1	1	15
	Todesfälle	5			1	6	3	1			4
Geburtsgew. über 2ooo Gramm	normale Entwicklung	35	1o	5	1	51	27	11	5		43
	Entwicklungs-störungen	6	4	1		11	7	1o	2	1	2o
	Todesfälle	4	4			8	14		1		15

In den folgenden Tabellen V - VIII wurden alle von uns ausgewerteten Fälle dargestellt.
Tabelle V zeigt eine Gegenüberstellung von Geburtsgewicht und Ikterusdauer der Kinder, deren Eltern über eine normale kindliche Entwicklung berichteten.
In Tabelle VI, die unsere Fälle mit Entwicklungsstörungen beinhaltet, wurden neben dem Geburtsgewicht und der Ikterusdauer in Stichpunkten die beobachteten Symptome vermerkt.
Tabelle VII gibt eine Übersicht über sämtliche Gemini, die auf Grund des Geburtsgewichtes und der Ikterusdauer zur Auswertung kamen.
Eine Übersicht über die verstorbenen Frühgeborenen und ihre Symptomatologie geht aus Tabelle VIII hervor.

Tabelle V:

Geburtsgewicht und Ikterusdauer der Kinder mit normaler Entwicklung:

Knaben				Mädchen			
Geb.Gew.	Ikt.	Geb.Gew.	Ikt.	Geb.Gew.	Ikt.	Geb.Gew.	Ikt.
111o	1o	23oo	17	1o8o	14	234o	8
117o	11	23oo	17	122o	6	236o	15
1545	5	232o	6	156o	14	238o	4
156o	6	232o	11	179o	7	24oo	4
156o	13	233o	6	187o	14	24oo	6
176o	14	235o	18	196o	8	241o	7
179o	6	236o	6	197o	9	242o	19
181o	15	236o	12	2ooo	5	24oo	7
187o	11	236o	17	2ooo	26	241o	7
189o	12	238o	14	2ooo	17	242o	7
194o	5	24oo	8	2o4o	16	239o	6
195o	16	24oo	14	2o4o	12	243o	7
2ooo	8	24oo	1o	2o8o	5	244o	7
2o1o	8	243o	1o	2o8o	6	245o	1o
2o2o	11	244o	7	21oo	7	245o	7
2o7o	11	244o	9	213o	16	246o	8
2o8o	12	247o	4	218o	21	246o	17
21oo	12	248o	6	219o	5	246o	8
211o	11	248o	6	222o	4	248o	7
213o	6	25oo	5	226o	11	25oo	4
22oo	17	25oo	5	228o	1o	25oo	7
223o	9	25oo	8	228o	8	25oo	7
229o	8	25oo	6	222o	14	25oo	9
				23oo	11	25oo	11
				23oo	15	25oo	17
				234o	11		

Geb.Gew. = Geburtsgewicht in Gramm
Ikt. = Ikterusdauer in Tagen.

Tabelle VI:

Fälle mit Entwicklungsstörungen und ihre Symptomatologie.

I.Knaben:

Geb.Gew. = Geburtsgewicht in Gramm
Ikt. = Ikterusdauer in Tagen.

Geb.Gew.	Ikt.	Symptome
126o	14	Strabismus, Schwerhörigkeit,
135o	13	näßt tags und nachts, ein sehr nervöses Kind,
126o	14	Strabismus, Schwerhörigkeit,
142o	9	mit 5 Jahren nicht sauber, Blutarmut,
151o	16	Strabismus re.Auge, unruhiger Schlaf,
153o	8	steifer Gang, sehr anfällig, wiederholt Kollaps,
17oo	14	beim Bewegen der Arme und Beine etwas steif, unruhiger Schlaf, schlechte Zähne,
177o	1o	Strabismus, sehr nervös,
178o	7	Strabismus li.Auge,
179o	23	mit 2 1/2 Jahren erste Worte gesprochen,
18oo	15	sehr unruhiger Schlaf,
18oo	11	Strabismus, sehr unruhig,
18oo	6	farbenblind,
196o	4	sehr anfällig, sehr nervös,
2ooo	8	sehr anfällig, oft Fieber,
2ooo	19	Strabismus, Schwerhörigkeit,
298o	12	begann erst mit 2 1/2 Jahren zu sprechen u.spricht mit 5 Jahren noch sehr schlecht,

Geb.Gew.	Ikt.	Symptome
2o4o	1o	zu wenig und unruhiger Schlaf,
21oo	15	in den ersten Jahren sehr unruhig, Blutarmut,
215o	18	mit 5.Lebensjahr erst laufen und essen gelernt, seit 4 1/2 Jahren sauber, spricht mit 5 1/2 Jahren noch sehr schlecht, Heil-u.Pflege-anstalt,
216o	16	unruhiger Schlaf, sehr nervös,
223o	12	spät sauber, Strabismus li.Auge, sehr nervös, unruhiger Schlaf,
232o	21	sehr anfälliges Kind, oft Bronchitiden,
234o	9	Mund etwas schief, zu wenig und unruhiger Schlaf, Zähneknirschen,
238o	1o	Stottern,
224o	6	allgemein verspätete Entwicklung, Bewegungen etwas langsam und steif, läßt den Kopf nach rechts hängen,
244o	12	Bettnässer, stottert,
245o	9	mit 4 1/2 Jahren erst sauber, schläft wenig und sehr unruhig,
247o	11	mit 4 Jahren erst sauber, sehr nervös,
25oo	8	sehr nervös,
25oo	13	mit 4 1/2 Jahren noch nicht sauber,
25oo	15	anfallsweise Bewußtlosigkeit, schlaffe Lähmung,
135o	13	Spätentwickler, sehr spät sprechen gelernt.

II.Mädchen:

Geb.Gew. = Geburtsgewicht in Gramm
Ikt. = Ikterusdauer in Tagen.

Geb.Gew.	Ikt.	Symptome
138o	1o	mit 3 Jahren Krämpfe, bis zum Schulalter sehr anfällig,
165o	6	sehr unruhiger Schlaf,
17oo	1o	mit 3 1/2 Jahren erst sauber,
178o	7	Ermüdungsschielen, läuft mit 4 Jahren sehr unsicher,"kann nicht rennen",
18oo	6	mit 4 Jahren noch nicht sauber,
188o	11	Strabismus, nervös, schreckhaft, ängstlich,
191o	15	mit 3 1/2 Jahren erst sauber,
2ooo	7	spricht mit 7 1/2 Jahren erst einige Worte, mit 3 Jahren erst sauber, oft Erkältungskrankheiten,
2ooo	1o	unruhiger Schlaf, schreckhaft, ängstlich,
2ooo	13	sehr nervös,
213o	15	schläft sehr unruhig,
218o	13	leicht ermüdbar, Kleinkindentwicklung in allem etwas verlangsamt, sehr anfällig für Erkältungskrankheiten,
219o	12	Bettnässer,
2o4o	1o	spät sauber,

Geb.Gew.	Ikt.	Symptome
225o	16	schläft sehr unruhig,
229o	1o	zeitweise Strabismus, sehr unruhiger Schlaf, spricht mit 4 Jahren noch schlecht, Ernährungsstörungen,
234o	9	Kopfhaltung leicht nach rechts,
237o	13	unruhiger Schlaf, sehr anfällig für Erkältungskrankheiten,
243o	7	Bewegungen der Arme und Beine etwas steif, unruhiger Schlaf.

Tabelle VII:

Übersicht über die Gemini und ihre Entwicklung:

Geschl.	Geb.Gew.	Ikt.	weitere Entwicklung
m	2700	5	normale Entwicklung
m	1450	6	Spätentwickler, mit 24 Monaten erst gekrochen,
m	1410	5	sehr nervös,
m	2550	6	38 Tage post partum sind beide Kinder verstorben, Todesursache nicht bekannt,
m	2480	5	
m	1450	5	beide Knaben am 8.Tage post partum an Lebensschwäche verstorben,
m	1450	6	
m	2080	6	am 15.Tage post partum verstorben,
m	2400	6	am 19.Tage post partum verstorben, Todesursache nicht bekannt,
m	2230	9	re. blind, li. stark kurzsichtig,
m	2270	8	6 Wochen post partum an doppelseitiger Pneumonie verstorben,
m	2205	9	normale Entwicklung,
m	2225	9	normale Entwicklung,
m	2130	10	normale Entwicklung,
m	2690	8	3Monate post partum an Viruspneumonie verstorben,
m	2440	11	Fallot'sche Trilogie,
m	2440	5	am 8.Tage post partum verstorben, starker Ikterus,
m	1720	12	normale Entwicklung,
m	1750	12	normale Entwicklung,
m	2190	12	das Kind klagt oft über Kopfschmerzen,
m	2130	-	nach wenigen Stunden verstorben.

Geschl.	Geb.Gew.	Ikt.	weitere Entwicklung
w	24oo	5	Strabismus, beide Kinder befinden sich in der Heil- und Pflegeanstalt,
w	2ooo	7	
w	15oo	6	am 9.Tage post partum verstorben, Ikterus gravis,
w	155o	5	am 8.Tage post partum verstorben, Lebensschwäche,
w	25oo	15	normale Entwicklung,
w	2o1o	7	normale Entwicklung,
w	15oo	11	Verkrampfung des rechen Armes und Beines,
w	184o	11	normale Entwicklung,
w	191o	27	normale Entwicklung,
w	21oo	11	normale Entwicklung,
w	211o	7	normale Entwicklung,
w	244o	1o	Epilepsie, Strabismus,
w	2o3o	13	im Alter von 3 Wochen an einer Pneumonie verstorben,
w	18oo	13	im Alter von 2Jahren an sept. Bronchitis verstorben,
w	186o	-	einige Stunden post partum verstorben,
w	179o	38	normale Entwicklung,
w	171o	31	im Alter von 3 Monaten an unbekannter Ursache verstorben,
w	225o	5	normale Entwicklung,
m	22oo	-	2 Tage post partum verstorben,
w	258o	4	normale Entwicklung,
m	222o	4	normale Entwicklung,
w	157o	5	dem Alter entsprechend zu klein und untergewichtig,
m	179o	5	
w	2ooo	6	normale Entwicklung,
m	21oo	6	normale Entwicklung,

Geschl.	Geb.Gew.	Ikt.	weitere Entwicklung
w	153o	7	für das Alter zu klein
m	185o	6	und untergewichtig,
w	2o9o	9	normale Entwicklung,
m	229o	9	normale Entwicklung,
w	187o	8	normale Entwicklung,
m	222o	9	normale Entwicklung,
w	18oo	1o	normale Entwicklung,
m	178o	1o	normale Entwicklung,
w	193o	11	normale Entwicklung,
m	2o6o	11	normale Entwicklung,
w	243o	5	normale Entwicklung,
m	139o	11	18 Tage post partum verstorben,
w	131o	1o	Strabismus,
m	12oo	-	2 Tage post partum verstorben,
w	2o8o	13	normale Entwicklung,
m	245o	13	normale Entwicklung,
w	162o	11	normale Entwicklung,
m	198o	13	Strabismus.

Geschl. = Geschlecht
m = männlich
w = weiblich
Geb.Gew. = Geburtsgewicht in Gramm
Ikt. = Ikterusdauer in Tagen.

Tabelle VIII:

Übersicht über die verstorbenen Frühgeborenen und ihre Symptomatologie:

I.Knaben:

Geb.Gew. = Geburtsgewicht in Gramm
Ikt. = Ikterusdauer in Tagen.

Geb.Gew.	Ikt.	Todesursache
14oo	4	am 6. Tage post partum an Kreislaufversagen, starker Ikterus,
144o	5	am 5.Tage post partum, Lebensschwäche, Ikterus,
18oo	9	am 9. Tage post partum, Ikterus,
185o	9	nach 3 Wochen, Pneumonie,
188o	14	am 27.Tage post partum, Lungenoedem, Anaemie,
2o5o	5	am 7. Tage post partum, Pneumonie, Ikterus,
224o	5	am 8. Tage post partum, starker Ikterus,
23oo	6	mit 4 Wochen, Enteritis,
225o	7	am 8. Tage post partum, starker Ikterus,
235o	5	am 8. Tage post partum, Kernikterus,
236o	17	mit 5 1/2 Monaten, Grippe,
25oo	6	mit 7 Wochen, interstitielle Pneumonie.

II.Mädchen:

Geb.Gew. = Geburtsgewicht in Gramm
Ikt. = Ikterusdauer in Tagen.

Geb.Gew.	Ikt.	Todesursache
128o	9	mit 5 Monaten, Pneumonie, Lungenabszeß,
11oo	18	mit 8 Monaten, Herzlähmung,
134o	6	am 8. Tage post partum, Lebensschwäche, Ikterus,
175o	6	mit 3 Wochen, Lebensschwäche,
199o	6	am 38. Tage post partum, Lebensschwäche,
214o	14	4o Tage post partum, Herz-Kreislaufversagen, Mongolismus, Vitium cordis,
215o	15	am 15. Tage post partum, Ikterus,
232o	5	mit 32 Monaten, Todesursache unbekannt,
248o	7	im 9.Monat, Pneumonie,
245o	9	im 2. Monat, Hungerdyspepsie,
25oo	8	mit 4 Monaten, unbekannte Todesursache.

ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG:

Bei der Beurteilung der Entwicklung ikterischer Frühgeborener haben wir im Gegensatz zu anderen Autoren (L.BALLOWITZ und B.STÜCK) nicht nur schwere Störungen, sondern jede Abweichung von der normalen Entwicklung als pathologisch angesehen.

Wir haben versucht, einen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, Ikterusdauer und Entwicklungsstörungen herauszufinden und kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

Eine Relation zwischen Geburtsgewicht und Ikterusdauer müssen wir auf Grund unserer Untersuchungen verneinen. Auch zwischen Ikterusdauer einerseits und Entwicklungsstörungen andererseits scheint kein direkter Zusammenhang zu bestehen. Einen Überblick über unsere Ergebnisse gibt Tabelle IV.

Wir haben in dieser Tabelle normale und pathologische, sowie Todesfälle in den einzelnen Gewichtsklassen unter Berücksichtigung der Ikterusdauer gegenübergestellt. Bei der vergleichenden Betrachtung fällt auf, daß der Prozentsatz der pathologischen Fälle mit steigendem Geburtsgewicht abnimmt. So haben wir in Gewichtsklasse unter 1500 Gramm bei den Knaben sowie bei den Mädchen nur je 2 Fälle (14.5%) mit normaler Entwicklung.

In der Gewichtsklasse II (zwischen 1500 und 2000 Gramm) sind es sowohl bei den Knaben wie auch bei den Mädchen je 15 Fälle (45%) und in der Gruppe über 2000 Gramm sind es bei den Knaben 43 (54%) und bei den Mädchen 51 (71%).
(Die Prozentzahlen beziehen sich auf die gesamten Fälle einer Gewichtsgruppe).
Aus der Übersicht geht auch hervor, daß die Mortalität der Knaben größer ist, als die der Mädchen. Ein ähnliches Ergebnis fand E.FISCHER, der über das Schicksal von 1285 Frühgeborenen berichtete.
Ohne wesentlichen Einfluß auf die Entwicklung ist offenbar die Ikterusdauer. Vergleicht man die Ikterusdauer, so finden sich in allen 3 Gewichtsklassen, sowohl bei den normal entwickelten Kindern, als auch bei den mehr oder weniger geschädigten Kindern nur geringe Abweichungen. Auch bei extrem langer Ikterusdauer muß nicht unbedingt eine Entwicklungsstörung auftreten. So haben wir bei den normal entwickelten Kindern ein Zwillingsmädchen (siehe Tabelle VII, Seite 28) mit einem Geburtsgewicht von 1790 Gramm, bei dem ein Ikterus über 38 Tage beobachtet wurde. Andererseits fanden sich geschädigte Kinder bei einer Ikterusdauer von nur 4-10 Tagen (siehe Tabelle IV). Dieses Ergebnis zeigt, daß für die Entstehung eines Kernikterus nicht die Ikterusdauer, sondern die Höhe des Serumbilirubinspiegels in den ersten Lebenstagen entscheidend ist.

Bei der Auswertung der Fragebogen konnten wir folgende Abweichungen von der normalen frühkindlichen Entwicklung beobachten:
In 15 Fällen (bei 7 Mädchen und 8 Knaben) berichteten die Eltern über einen Strabismus bei ihren Kindern. Das entspricht 6.33% aller Kinder, über die berichtet wurde. Die mittlere Ikterusdauer lag bei 1o.93 Tagen (Grenzwerte 5-19 Tage), das mittlere Geburtsgewicht betrug 183o.6 Gramm (Grenzwerte 126o - 244o).
Bei 3 Kindern (Knaben) wurde gleichzeitig das von L.BALLOWITZ und B.STÜCK beschriebene Symptom der Schwerhörigkeit beobachtet. Das entspricht 1.22% unserer untersuchten Fälle. Die mittlere Ikterusdauer lag hier bei 15.66 Tagen (Grenzwerte: 14-19 Tage). Das mittlere Geburtsgewicht betrug 15o6,7 Gramm (Grenzwerte 126o - 2ooo).
Ein relativ kleiner Prozentsatz (2.45%) gab Bewegungsstörungen (Steife und verlangsamte Bewegungen der Extremitäten, schlaffe Lähmung) an. Die mittlere Ikterusdauer dieser Kinder betrug 1o.33 Tage (Grenzwerte: 7-15 Tage), das mittlere Geburtsgewicht lag bei 174o Gramm, (Grenzwerte 15oo-25oo Gramm).
Über schwere Athetosen, wie sie beim Kernikterus beschrieben werden, wurde nicht berichtet.
Bei den restlichen Kindern handelte es sich um sogenannte Spätentwickler (1o.55%) ohne wesentlichen pathologischen Befund und um Neuropathen (8.44%), wobei besonders oft Nervosität, Schlafstörungen, schlechte Essgewohnheiten und Enuresis angegeben wurden.

Bei den insgesamt 42 Todesfällen bestand bei 11 Kindern (4.64%) bei Eintritt des Todes noch ein sehr starker Ikterus, der evtl. als Todesursache mit in Frage kommt.
In 31 Fällen (13.08%) trat der Tod eindeutig aus anderen Ursachen ein (Lebensschwäche, Pneumonie, Herz- und Kreislaufversagen, Ernährungsstörungen). Einen Überblick über unsere pathologischen Fälle und ihre Symptomatologie gibt Tabelle IX.

Tabelle IX:

Zusammenfassende Darstellung über die Symptome der untersuchten pathologischen Fälle:

Symptome	Zahl	♀	♂	mittlere Ikterusdauer	Grenzwerte d. Ikterus-dauer	mittleres Geburts-gewicht	Grenzwerte d. Geburtsge-wichtes	%
Strabismus	15	7	8	1o.93	5-19	183o.6	126o-244o	6.33
Schwerhörigkeit	3	-	3	15.66	14-19	15o6.7	126o-2ooo	1.22
Bewegungsstörungen	6	3	3	1o.33	7-15	174o	15oo-25oo	2.45
Spätentwickler	25	11	14	1o.o4	5-23	19oo	135o-247o	1o.55
Neuropathen	2o	8	12	1o.65	4-16	2o6o	138o-25oo	8.44
Todesfälle bei starkem Ikterus	11	3	8	6.55	4-15	19o5	134o-244o	4.64
Todesfälle aus anderen Ursachen	31	14	17	8.29	o-18	2oo5	11oo-25oo	13.o8

Zusammenstellung der pathologischen Fälle in Gruppen mit gleichen Symptomen, wobei jeweils mittlere Ikterusdauer, mittleres Geburtsgewicht und deren Grenzwerte sowie der Prozentsatz bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Fälle (237) berechnet wurde.

DISKUSSION

Das Ergebnis unserer statistischen Auswertung haben wir in Tabelle X zusammengefaßt. Wir bestimmten dabei in den einzelnen Gewichtsklassen bei den Fällen mit normaler, mit pathologischer Entwicklung und bei den Todesfällen die mittlere Ikterusdauer und berechneten die Streuung der Mittelwerte, den sogenannten Standardfaktor. Eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Werten für die mittlere Ikterusdauer in den einzelnen Gewichtsklassen ließ sich nicht feststellen. (Der Faktor t wurde berechnet und in Tabelle X angegeben, liegt aber weit unter 3).

Wie schon erwähnt, läßt sich keine Relation zwischen Geburtsgewicht, mittlerer Ikterusdauer und möglichen Entwicklungsstörungen herstellen. Wir fanden in fast allen Gewichtsgruppen, sowohl bei den normalen, als auch bei den pathologischen Fällen übereinstimmend bei Knaben und Mädchen eine mittlere Ikterusdauer um 1o Tage. Eine Ausnahme bilden die Fälle der Gewichtsgruppe III bei den Knaben mit Entwicklungsstörungen, die eine mittlere Ikterusdauer von 12.3 ± 11.98 aufwiesen, sowie die Fälle der Gewichtsgruppe II der normal entwickelten Mädchen, bei denen eine mittlere Ikterusdauer von 13.56 ± 12.7 bestand. Das erklärt sich durch je einen Fall mit extrem langer Ikterusdauer. Nicht verwertbar sind in diesem Zusammenhang die Werte der mittleren Ikterusdauer der Todesfälle. Dies resultiert aus der Tatsache, daß wegen der zum Teil sehr kurzen Lebenszeit sehr häufig bei Eintritt des Todes der Ikterus noch nicht abgeklungen war. Eine Übersicht über die statistische Auswertung gibt Tabelle X (Seite 38-4o).

Tabelle X:

Übersicht über die statistische Auswertung aller untersuchten Fälle.

Geburtsgewicht		normale Entwicklung	t	Entwicklungsstörungen	Todesfälle
unter 1500 Gramm	N	4		8	9
	ID	6-14		5-14	4-18
	$M \pm \sigma M$	10.03 ± 8.94	0.04	10.6 ± 9.93	7.22 ± 6.81
1500 - 2000 Gramm	N	30		28	10
	ID	4-38		5-21	1-31
	$M \pm \sigma M$	12.02 ± 12.05	0.13	10 ± 9.82	10 ± 9.49
über 2000 Gramm	N	94		31	23
	ID	4-21		5-21	5-17
	$M \pm \sigma M$	9.38 ± 9.33		11.25±11.07	7.21± 7.03
Gesamtzahl		128		67	42

N = Zahl der Fälle

ID = Extremwerte der Ikterusdauer in Tagen

$M \pm \sigma M$ = mittlere Ikterusdauer mit Standardfaktor.

Tabelle X a:

Übersicht über die statistische Auswertung (Knaben).

Geburtsgewicht		normale Entwicklung	t	Entwicklungsstörungen	Todesfälle
unter 1500 Gramm	N	2		6	6
	ID	10-11		5-14	4-11
	M± σM	10.5 ± 7.35	0.1	9.4 ± 9.16	4.28 ± 3.68
1500 - 2000 Gramm	N	15		15	4
	ID	4-18		6-21	9-14
	M± σM	10.09±9.72	0.063	11.0 ± 10.6	10.67± 5
über 2000 Gramm	N	43		20	15
	ID	4-18		6-21	5-17
	M± σM	9.4 ± 9.37	0.19	12.3 ± 11.98	5.82± 5.46
Gesamtzahl		60		41	25

N = Zahl der Fälle

ID = Extremwerte der Ikterusdauer in Tagen

M± σM = mittlere Ikterusdauer mit Standardfaktor

Tabelle X b:

Übersicht über die statistische Auswertung (Mädchen).

Geburtsgewicht		normale Entwicklung	t	Entwicklungsstörungen	Todesfälle
unter 1500 Gramm	N	2		2	3
	ID	6-14		10	6-18
	$M \pm \sigma M$	10 ± 7	0	10 ± 7	12 ± 10.3
1500 - 2000 Gramm	N	15		13	6
	ID	5-38		5-13	1-31
	$M \pm \sigma M$	13.56±12.7	0.25	9.61± 9.71	9.57±8.21
über 2000 Gramm	N	51		11	8
	ID	4-21		5-16	5-15
	$M \pm \sigma M$	9.48±23.5	0.56	10.91±10.5	10.14±10.05
Gesamtzahl		68		26	17

N = Zahl der Fälle

ID = Extremwerte der Ikterusdauer in Tagen

$M \pm \sigma M$ = mittlere Ikterusdauer mit Standardfaktor

ZUSAMMENFASSUNG:

Aus Nachuntersuchungen an 237 in der Zeit zwischen 1.1.195o - 31.12.1957 in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen geborenen Frühgeburten mit Ikterus prolongatus kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1.) Bei vergleichender Betrachtung aller unserer Fälle konnte kein Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Ikterusdauer festgestellt werden, etwa in dem Sinne, daß bei sehr kleinen Kindern eine extrem lange Ikterusdauer bestand, oder bei höherem Geburtsgewicht eine entsprechend kürzere Ikterusdauer zu verzeichnen war.

2.) Die Ikterusdauer als einziger Faktor scheint auf die Entwicklung ikterischer Frühgeborener keinen Einfluß zu haben. So fanden sich Spätschäden schon bei einer Ikterusdauer von nur 4-1o Tagen, während in anderen Fällen bei extrem langer Ikterusdauer die weitere Entwicklung völlig ungestört verlief.

3.) Entscheidend für die weitere Entwicklung ist die Höhe des Geburtsgewichtes, also die relative Reife oder Unreife des Kindes. Mit steigendem Geburtsgewicht nimmt der Prozentsatz der pathologischen Fälle signifikant ab. So fanden wir bei einem Geburtsgewicht unter 15oo Gramm nur in 14.5% normal entwickelte Kinder. Bei einem Geburtsgewicht zwischen 15oo - 2ooo Gramm

betrug diese Zahl 45%, während bei Geburtsgewichten über 2ooo Gramm 54% der Kinder eine völlig normale Weiterentwicklung zeigten.

4.) Übereinstimmend mit anderen Autoren (E.FISCHER) fanden auch wir die Mortalität der Knaben gegenüber der der Mädchen deutlich erhöht.

5.) Als Symptome einer pathologischen Entwicklung werteten wir Strabismus (6.33%), der in 1.22% der Fälle mit Schwerhörigkeit gekoppelt war, weiterhin körperliche und geistige Retardierung (1o.55%), neuropathische Konstitution (8.44%) und Bewegungsstörungen in Form steifer und verlangsamter Bewegungen (2.45%), während es zu schweren Bewegungsstörungen in Form von Athetosen, wie sie für den Kernikterus typisch sind, in keinem Falle kam.

6.) Eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Werten für die mittlere Ikterusdauer innerhalb der einzelnen Gewichtsgruppen bei normalen und pathologischen Fällen ließ sich nicht nachweisen.

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. V. Probst und Herrn Dozent Dr. G. Jung für die mir erteilte Arbeit und ihre Mühe herzlich danken.

LITERATURVERZEICHNIS:

1.) Anselmino, K.J. und Hoffmann, F. "Die Ursache des Icterus neonatorum." Arch.Gynäk.143,477 (193o).

2.) Anselmino, K.J. "Die Ursache des Icterus neonatorum." Klin.Wschr.1o,97, (1931).

3.) Ballowitz, L. und B.Stück "Spätschäden nach schwerem Neugeborenenikterus." Pädiatr.prax.3(1964 9-19).

4.) Ballowitz, L. "Betrachtung über Spätschäden bei Icterus gravis mit und ohne Austauschtransfusion." Mschr.Kinderhk.1o1,4o-43 (1953).

5.) Betke, K. "Hämatologie der ersten Lebenszeit." Erg.inn.Med.Kinderhk.N.F.9, 437 (1958).

6.) Betke, K. "Haushalt und Regulation des Blutfarbstoffs im Kindesalter." Arch.Kinderhk.159,51(1959a).

7.) Betke, K. und W.Keller "Icterus neonatorum gravis ohne Inkompatibilität und AT." Med.Wschr.947 (1957).

8.) Bickel, H. und F.Linneweh "Austauschtransfusion als prophylaktische Maßnahme beim Kernikterus Frühgeborener." Klin.Wschr.35, 929(1957).

9.) Crosse, V.M., T.C.Meyer, J.W.Gerrard "Kernicterus and prematury." Arch.Dis.Childh.3o,5o1, (1955).

1o.)	Dieckhoff, J. und L.Theile	"Zur Pathogenese und Therapie der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen." Münch.med.Wschr.1o2,2o9 (196o).
11.)	Documenta Geigy	Wissenschaftliche Tabellen 6.Auflage, 16o (196o).
12.)	Dundon, S.	"The prevention of Kernicterus in the premature." J.Irish Med.Ass.38,99(1956).
13.)	Essigke, G.	"Zur Frage der Leberschädigung bei Morbus haemolyticum neonatorum." Mschr.Kinderhk. 1o7(1959).
14.)	Fanconi, G.	"Der Icterus des Neugeborenen." Schweiz.med.Wschr.88,12,75 (1958).
15.)	Fanconi, G. und A.Wallgren	"Die pränatalen Störungen und die Schädigung des Nervensystems bei der Geburt und in der Neugeborenenperiode." Lehrbuch der Pädiatrie,742-745 (1958).
16.)	Fanconi, G. und A.Wallgren	"Der pathologische Ikterus neonatorum." Lehrbuch der Pädiatrie, 25o (1963).
17.)	Fischer, E.	"Untersuchungen über das Schicksal Frühgeborener der Jahre 1939 bis 1948." Zentralblatt für Gynäk. Heft 4o (1953).
18.)	Harris, R.C. F.Lucey und J.R. MacLean	"Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma." Pediatrics 21,875(1958).

19.) Hasselhorst, G. und K.Stromberger "Über den Gasgehalt des Nabelschnurblutes vor und nach der Geburt des Kindes und über den Gasaustausch in der Placenta." 1.Mitteilung Zschr.Geburtsh. Gynäk.98,49 (193o).

2o.) Keller, W. und A.Wiskott "Morbus haemolyticus neonatorum." Lehrbuch der Kinderheilkunde S.167 (1958).

21.) Keller, W. und A.Wiskott "Die bilaterale Athetose." Lehrbuch der Kinderheilkunde (1958).

22.) Köttgen, K. und E.Braun "Frühgeburt und Kernikterus." Zschr.Kinderhk.76,454(1955).

23.) Kundratitz, K. und H.G.Wolf "Neugeborenenikterus, Diagnostik und Therapie." Pädiatr.prax.1,145-158, (1962).

24.) Kunzer, W. "Das Blut des normalen Säuglings und Kindes". In:Handbuch d.ges.Hämatologie, herausgegeb.von Heilmeyer und Hittmaier, Bd.I,1.Teil, S.6o.

25.) Martius, G. "Das Symptom des Ikterus in der Neugeborenenzeit." Dtsch.med.Wschr.82,1422 (1957).

26.) Schellong, G. "Zur Problematik des "kritischen" Bilirubinspiegels beim Neugeborenen." Mschr.Kinderhk.1o8,128 und 132 (196o).

27.) Schellong, G. "Ikterus neonatorum,Untersuchungen über die physiologische Bilirubinaemie des Neugeborenen." Georg-Thieme-Verlag,Stuttgart (1962).

28.) Sinios, A. "Über die Indikation zur Austauschtransfusion beim Neugeborenen." Mschr.Kinderhk.1o7,121(1959).

29.) Vest, M. "Austauschtransfusion zur Verhütung von Kernikterus bei der Hyperbilirubinaemie der Frühgeburten und Neugeborenen." Schweiz.med.Wschr.88,2o8 (1958).

LEBENSLAUF

Am 4. März 1936 wurde ich als Sohn des Rechtsanwaltes Dr.Wilhelm Grunert und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Schuh in Kratzau, Kreis Reichenberg geboren.
Nach Beendigung meiner Volksschulzeit besuchte ich von 1950 an die Goethe-Oberschule in Thale/Harz, wo ich am 24.6.1954 die Reifeprüfung ablegte.
Im November 1955 kam ich nach Tübingen und begann nach bestandener Ergänzungsprüfung am 23.3.1956 im Sommersemester des gleichen Jahres mit dem Medizinstudium.
Nach der bestandenen ärztlichen Vorprüfung (Physikum) im April 1959 studierte ich in dem 2.klinischen Semester an der Universität Freiburg, ging danach zurück nach Tübingen und bestand hier am 5.September 1962 die ärztliche Prüfung.
Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich im Kreiskrankenhaus Nagold (Chirurgie) und im Kreiskrankenhaus Landshut-Achdorf (Innere, Gynäkologie und Geburtshilfe).
Am 23.9.1964 wurde mir die Bestallung als Arzt erteilt.
Seit 1.Juni 1964 bin ich auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Landshut-Achdorf tätig.
Ich bin seit Juli 1962 mit der Ärztin Dr.Etta Grunert, geb. Maaß verheiratet.